



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**FGF23: NUEVA DIANA TERAPÉUTICA EN LOS
TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DEL
FÓSFORO**

Autor: Esther Redondo Jiménez

Tutor: Vicente Ramón Sánchez de Rojas Fernández Cabrera

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
2. OBJETIVOS.....	7
3. MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
4.1 RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR.....	8
4.1.1 RAQUITISMO LIGADO AL CROMOSOMA X.....	9
4.1.2 RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AUTOSÓMICO DOMINANTE.....	10
4.1.3 RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AUTOSÓMICO RECESIVO.....	10
4.2 OSTEOMALACIA ONCOGÉNICA.....	11
4.3 CALCINOSIS TUMORAL.....	13
5. CONCLUSIONES.....	15
6. BIBLIOGRAFÍA.....	15

RESUMEN

El tejido óseo representa la mayor parte del esqueleto, el cual cubre nuestros órganos y sostiene nuestra fisiología, y se encuentra en constante renovación. Sus funciones básicas son de soporte, protección, movimiento, homeostasis mineral, producción de células sanguíneas y almacén de grasas de reserva (médula amarilla). El calcio y el fósforo son los principales componentes del hueso, siendo responsables del 65% de su peso [1]. El mantenimiento del fosfato sérico dentro de su rango normal permite una mineralización óptima del hueso sin deposición en tejidos vasculares y otros tejidos blandos. Un adulto tiene una media de 1 kg de fósforo, del cual el 85% se encuentra en el esqueleto. En el plasma, la mayoría se encuentra en forma de ortofosfato inorgánico, siguiendo además una variación circadiana. El principal órgano regulador de estos niveles es el riñón, excretando de un 10 a un 15% del fósforo total filtrado. Cuando es ingerido, se absorbe en el intestino en su práctica totalidad. En la célula, la mayoría se localiza intracelularmente y es intercambiable: su homeostasis, al igual que la del calcio, será regulada por la hormona paratiroidea, la vitamina D y la calcitonina. En los últimos años, han salido a la luz un importante número de trabajos que esclarecen la existencia de factores con importante acción regulatoria en la homeostasis del fósforo; fueron llamados “fosfatóninas”, de la familia de los factores de crecimiento fibroblástico (FGF). De todos sus miembros, el más caracterizado es el FGF23.

Resulta significativo el estudio de las enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo y mineral, ya que es un campo donde al profundizar se puede llegar a la etiología de muchos problemas hoy en día no eficazmente tratados.

Palabras clave: fósforo, regulación, raquitismo, FGF23, Klotho.

ABSTRACT

The bone tissue represents the greater part of the skeleton, which covers our organs and holds our body, and it is in constant renewal. Its basic functions are support, protection, movement, mineral homeostasis, production of blood cells and store of reserve fats (yellow marrow). Calcium and phosphorus are the main components of bone, accounting for 65% of their weight. As far as phosphorus is concerned, an adult has an average of 1 kg of phosphorus in

its body, 85% of which is in the skeleton. In plasma, most of it is in the form of inorganic orthophosphate, also following a circadian variation. The main regulating organ of these levels is the kidney, excreting from 10 to 15% of the filtered total phosphorus. When it is ingested, it is absorbed in the intestine in its entirety. In the cell, most are located intracellularly and are interchangeable: their homeostasis, like in the case of calcium, will be regulated by parathyroid hormone, vitamin D, and calcitonin. In recent years, a significant number of researches have emerged that clarify the existence of factors with important regulatory actions on phosphorus homeostasis; those were called "phosphatonins" from the fibroblast growth factors' family (FGF). Of all its members, the most characterized is the FGF23.

It is important the study of diseases related to bone and mineral metabolism, since it is a field where the depth can reach the etiology of many diseases which nowadays are not effectively treated.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Hace una década, el peso de la regulación del fosfato en sangre recaía solamente sobre las hormonas PTH y el calcitriol. Fue un gran avance en la investigación el descubrimiento de FGF23, una hormona fosfatúrica descubierta en el año 2000, miembro de la familia FGF. En su estructura, existe un extremo N-terminal con gran homología con el resto de FGF. Su péptido C-terminal se une a su receptor Klotho, del que hablaré más adelante. Este factor de crecimiento fibroblástico es producido por los osteocitos en presencia de altos niveles de vitamina D y fosfato en plasma (aunque puede producirse de forma aberrante en tumores con osteomalacia). La primera evidencia de que un factor circulante era el responsable de la pérdida de fosfato en las enfermedades hipofosfatémicas, fue estudiada por Meyer y Nesbitt [2, 3].

Este factor es un importante eje regulador de la homeostasis del fosfato en el eje riñón-hueso-intestino (absorción intestinal, almacenamiento en hueso y excreción en orina). Los osteocitos por tanto cumplen el rol de órganos endocrinos. Una vez en el hueso, es capaz de activar el receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo I (FGFR1), para lo que necesita de la actuación de su cofactor 'Klotho' cuya función es incrementar la afinidad de FGF23 por FGFR1. Klotho se sintetiza a nivel renal y se encuentra en tejidos que regulan los niveles de

calcio plasmáticos (células tubulares distales del riñón, plexo coroideo en el cerebro y, en menor medida en células de las glándulas paratiroides). En la glándula paratiroides la activación de FGFR1 en presencia de Klotho inhibe la síntesis de PTH, por lo que el gen *Cyp27b1* tendrá disminuida su expresión. Como resultado, disminuye la síntesis de vitamina D y empezará a emerger una situación de hipofosfatemia. Este descenso de fosfato inhibe la síntesis de FGF23 en el osteocito dando lugar a un feedback negativo en la regulación del metabolismo del fosfato, por tanto, una elevación del mismo.

	PTH	Vitamina D	FGF23
Intestino	Aumento de la absorción de calcio y fosfato, por incremento de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$	Aumento de la absorción de calcio y fosfato por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$	Disminución de calcio y fosfato por una menor producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
Riñón	Disminución de la excreción de calcio, aumento de la excreción de fosfato	La excreción de calcio y fosfato puede disminuir por $25(\text{OH})\text{D}$ y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$	Aumento de la excreción de fosfato
Hueso	Las dosis altas aumentan la resorción de calcio y fosfato. Las dosis bajas pueden aumentar la formación de hueso	Aumento de la resorción de calcio y fosfato por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.	Disminución de la mineralización por hipofosfatemia
Efecto neto sobre las concentraciones séricas	El calcio aumenta, el fosfato disminuye	El calcio y el fosfato aumentan	Disminución del fosfato

Tabla 1.- Acciones de la hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y FGF23 sobre intestino, hueso y riñón (Adaptado de Zatzung *et al*[4, 7])

Tanto la vitamina D como los altos niveles de fosfato sérico provocan un aumento de la expresión de esta FGF23 glicoproteína de 251 aminoácidos, ejerce sus acciones en intestino, hueso y riñón. Su órgano diana es este último, donde inhibe la expresión de los cotransportadores NAPI2a y 2c en el túbulo proximal, reduciendo así la reabsorción de fosforo inorgánico. También reduce la producción de 1,25-dihidroxitamina D mediante la supresión de la expresión de 1α -hidroxilasa renal y el aumento de la expresión de la 24-hidroxilasa renal (que convierte la vitamina D en sus metabolitos inactivos) [5]. De modo que, de forma general, las acciones de esta hormona son la disminución de la concentración de fosfato sérico y del calcitriol. Clínicamente, FGF23 es de fácil detección en el plasma.

La producción de FGF23 es regulada por PHEX (*phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases activity on the X chromosome*) y DMP1 (proteína de la matriz de dentina) [6], cuyas mutaciones dan lugar a un aumento de las concentraciones de FGF23 y osteomalacia. Los mecanismos mediante los cuales PHEX y DMP1 regulan la expresión de

FGF23 son aún desconocidos, pero su unión induce una vía de señalización que reduce la expresión de FGF23. PHEX es un gen que se encuentra en la región del brazo corto del cromosoma X y codifica una metaloendoproteinasa. Su deficiencia determina la incapacidad de reabsorber el fósforo filtrado por las células renales. Por otro lado, DMP1 en osteoblastos indiferenciados es principalmente una proteína que regula la expresión de genes específicos de osteoblastos. Durante la maduración de los osteoblastos la proteína se fosforila y es exportada a la matriz extracelular, donde modula la formación mineral de la matriz. Cabe destacar también la importancia de la fosfoglicoproteína de matriz extracelular (MEPE), cuyas acciones fosfatúricas han demostrado un aumento en la mineralización y densidad ósea [7]. Por tanto, concentraciones elevadas de FGF23 son responsables de la degradación de la mineralización ósea.

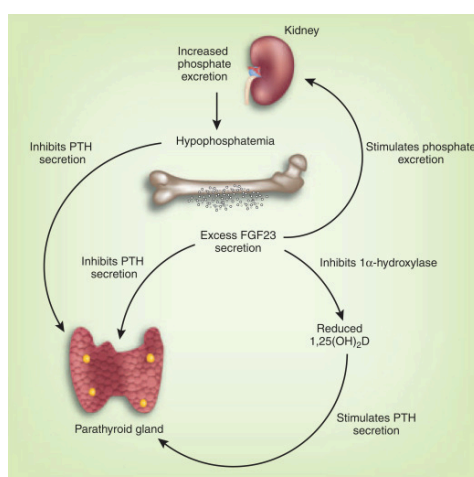


Figura 1. – Regulación de la secreción del FGF23 y el eje PTH-Hueso-Riñón

Para las enfermedades que abordaré, es importante diferenciar las causas genéticas que las provocan que las formas adquiridas de hipofosfatemia como resultado de un daño tubular directo por un fármaco (antibióticos aminoglucósidos, y ciertos agentes quimioterápicos como cisplatino o tenofovir) o toxinas (cadmio, plomo, arsénico) [8], etiologías que se manifiestan con bajos niveles de FGF23 en plasma.

OBJETIVOS

1. Revisión de las terapias que se aplican en la actualidad en estas enfermedades relacionadas con la homeostasis del fósforo
2. Propuesta de nuevas vías terapéuticas más eficaces
3. Descripción bioquímica de las alteraciones para su comprensión en el tratamiento

METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información se han empleado los siguientes recursos:

- **Pubmed:** es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos “Medline” de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica.
- **ProQuest ebrary:** es una biblioteca digital en línea de textos completos de más de 100.000 libros electrónicos académicos de libre acceso.
- **Medigraphic:** Revistas de distintas especialidades biomédicas, con trabajos de investigación en versión completa.
- **Wiley Online Library:** alberga la colección multidisciplinaria más amplia y profunda del mundo de recursos en línea sobre la salud y las ciencias físicas, ciencias sociales y las humanidades. Ofrece acceso a más de 6 millones de artículos de más de 1500 revistas, más de 19.000 libros en línea y cientos de obras de referencia, protocolos de laboratorio y bases de datos.
- **Scielo:** es una biblioteca virtual formada por una colección de revistas científicas españolas de ciencias de la salud seleccionadas de acuerdo a unos criterios de calidad preestablecidos.
- **JBMR®:** Journal of Bone and Mineral Research, publicado por la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral, es el diario de mayor amplitud en el

campo. JBMR® publica manuscritos originales, reseñas y artículos especiales sobre ciencia básica y clínica relacionados con el metabolismo óseo, muscular y mineral.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR

- **RAQUITISMO LIGADO AL CROMOSOMA X**
- **RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO AUTOSÓMICO DOMINANTE**
- **RAQUITISMO AUTOSOMICO RECESIVO**

El raquitismo se registró por primera vez en el siglo XVII en Europa. Desde entonces, se han seguido reportando casos, aunque su tratamiento más efectivo llegó en el siglo XIX gracias al aceite de hígado de bacalao y la exposición a la luz solar. Se logró aislar el componente que se identificó como esencial para este tratamiento: la vitamina D; por lo que en los países desarrollados el raquitismo se convirtió en una enfermedad de muy baja prevalencia y prácticamente erradicada ya en el siglo XX. Sin embargo, en las últimas décadas, el raquitismo ha resurgido en países como América del Norte [9]. En Australia y Europa, el raquitismo se identifica principalmente en poblaciones inmigrantes de Oriente medio y del subcontinente indio, sin un sesgo de género específico.

Hoy en día, se sabe que el raquitismo hipofosfatémico es un grupo de trastornos caracterizados por un defecto renal en el transporte de fosfato, excretando altos niveles del mismo por la orina, originando una hipofosfatemia. Cabe destacar que en general, la mayoría de los casos de raquitismo por desnutrición son calciopénicos mientras que los debidos a causas hereditarias suelen ser por deficiencias en fosfato. Por ello, la hipofosfatemia es la causa más habitual de raquitismo de origen genético (aproximadamente 1:20.000). Esta enfermedad se manifiesta desde la niñez, presentando desórdenes óseos tales como piernas arqueadas, baja estatura y pseudofracturas. Va acompañado de una regulación anormal del metabolismo de 1,25-dihidroxivitamina D [10]. A pesar de indicar hipofosfatemia, los individuos no presentaban anormalidades en el túbulo proximal, hasta que se descubrió el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) como responsable directo.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X (RHLX)

La causa de este desorden la encontramos en la mutación esporádica o familiar (ligada a X) en la endopeptidasa PHEX, por lo que no se produce división de la fosfatasa, aumentando la vida media de FGF23 y su sobreexpresión en hueso. Sus altas concentraciones derivarán en una hipofosfatemia [11]. Esto se produce ya que PHEX promueve el corte de la proteína FGF23 originando dos péptidos pequeños e inactivos, por lo que una mutación en **PHEX** supone una sobreexpresión de FGF23 [12].

En la actualidad, el enfoque terapéutico de esta enfermedad se limita al tratamiento con análogos de la vitamina D activados, que estimulan la absorción intestinal de calcio, la resorción ósea y disminuyen la PTH, y la administración de suplementos de fosfato (durante el tratamiento con fosfatos y vitamina D, pueden ocurrir episodios de hipercalcemia e hipercalciuria, estando estos últimos relacionados con el desarrollo de nefrocalcinosis [13]), lo que muchas veces da lugar únicamente a una corrección parcial de las aberraciones esqueléticas. La talla final de los niños con RHLX dependerá del percentil de talla en que se encuentre el paciente al inicio del tratamiento.

La alternativa propuesta es el uso de inhibidores del receptor de FGF, usando **NVP-BGJ398**, un inhibidor selectivo específico que se encuentra en estudios clínicos de fase I para la terapia del cáncer. Se vio que la inhibición a largo plazo de FGFR en ratones conduce a un crecimiento óseo mejorado, mineralización aumentada, y alivia las condiciones hipofosfatémicas e hipocalcémicas de los ratones. FGF23 ejerce sus funciones hipofosfatémicas en parte mediante la regulación transcripcional de las enzimas CYP27B1 y CYP24A1 de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el riñón. El tratamiento con NVP-BGJ398 condujo a un aumento de los niveles de CYP27B1 y a una pérdida casi completa de la expresión de CYP24A1. En consecuencia, aumentan los niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [14].

Un nuevo abordaje para el tratamiento de RHLX es el uso de anticuerpos monoclonales, que en ratones demostró mejorar la reabsorción anormal de fosfato renal, de manera que se logró normalizar los niveles de fosfato en sangre. Los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también se corrigieron con el tratamiento con **FGF23Ab**. Los efectos beneficiosos de estos anticuerpos

demonstraron ser más significativos y duraderos que los obtenidos por la administración oral de fosfato, que además demostraron presentar la ventaja de disminuir los niveles séricos de PTH. Por otro lado, este nuevo tratamiento disminuiría el riesgo de padecer hiperparatiroidismo secundario y diarrea inducida por fosfato, efectos secundarios que sí presenta el tratamiento convencional [15].

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AUTOSÓMICO DOMINANTE (RHAD)

En cuanto a su prevalencia, es un tipo de raquitismo mucho menos incidente que RHLX. Se produce una sobreexpresión de FGF23 por mutaciones en el mismo gen, localizado en el cromosoma 12p13. Estas mutaciones hacen que el FGF sea menos propenso a su degradación enzimática, por lo que aumenta su vida media. Esta enfermedad también viene caracterizada por una pérdida renal de fosfato y osteomalacia; y tiene dos formas de presentación: desde la niñez (con raquitismo y alteraciones en los miembros inferiores), o de adultos y jóvenes, sin deformidades óseas pero sí con debilidad, dolor, y fracturas en huesos. En el laboratorio, sus niveles de calcio, PTH, creatinina y bicarbonato son normales.

Su tratamiento viene dado por la administración de fósforo y calcitriol. Dosis de fosfato por encima de 50 mg/kg/día pueden inducir la estimulación de la PTH y dar lugar a hiperparatiroidismo secundario, que si persiste, puede dar lugar a una función autónoma de la glándula paratiroides dando lugar a reabsorción ósea intensa, nefrocalcinosis e insuficiencia renal.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AUTOSÓMICO RECESIVO (RHAR)

En este tipo de raquitismo existen dos variables: La primera es causada por mutaciones que inactivan al gen DMP1, en el cromosoma 4q22, por lo que no se produce esta proteína en osteoclastos y osteocitos. En el tipo 2, se observan mutaciones por truncamiento de gen ENPP1 (ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa), en el cromosoma 6q23, que resultan en una eliminación de su actividad y se asocian con altos niveles de FGF23; por tanto, estaríamos ante el cuarto gen que causa raquitismo hipofosfatémico. Las alteraciones óseas empiezan a hacerse evidentes en los individuos más maduros (no desde el nacimiento). En

sangre, se observa disminución de los niveles de fosfato, normocalcemia, fosfatasa alcalina alta, y niveles de 1,25-hidroxivitamina D normales o bajos.

En el tratamiento a esta variante es muy similar al indicado para los pacientes con RHLX: se recurre a suplementos de fosforo y 1,25-hidroxivitamina D, los cuales causan calcificaciones arteriales [16].

	RHLX	RHAD	RHAD tipo 1	RHAD tipo 2
Gen	PHEX	FGF23	DMP1	ENPP1
Locus	Xp22	12p13	4q22	6q23
Proteína mutada	PHEX	FGF23	DMP1	ENPP1
Fosfato	↓	↓	↓	↓
Calcio	Normal	Normal	Normal	Normal
1,25(OH)₂D₃	Normal/bajo	Normal/bajo	Normal/bajo	Normal/bajo
FGF23	Normal/alto	Normal/alto	Normal/alto	Normal/alto

Tabla 2.- Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios: genes, proteínas mutadas y hallazgos de laboratorio en suero o plasma

OSTEOMALACIA ONCOGÉNICA

Es una enfermedad que se caracteriza por el reblandecimiento de los huesos por pérdida de sales calcáreas, derivado de una deficiencia de vitamina D (por alteración en la 1- α hidroxilación de la misma [17]). El 90% de los casos se desarrollan en el adulto, con una clínica muy parecida a la del raquitismo. Debido a la falta de conocimiento de la existencia de la enfermedad, la longitud de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es a muchas veces demasiado largo. Como resultado, los pacientes presentan frecuentemente múltiples fracturas, pérdida de estatura y estado debilidad general. Debe diferenciarse primero si se trata de una causa genética o adquirida. Por ello, una historia personal y familiar detallada, junto con los hallazgos dentales pueden ser de gran ayuda. Generalmente, cuanto más joven es el paciente que presenta esta enfermedad, más probable es que la causa sea genética.

Los individuos presentan hipofosfatemia grave, asociada a raquitismo u osteomalacia como consecuencia de una neoplasia (normalmente tumores mesenquimatosos benignos). En estos individuos se observa además una disminución en la reabsorción de fosfato tubular, y bajos niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [18]. Se vio, además, que en la osteomalacia oncogénica los tumores presentan abundante RNAm de FGF23 [19]. Estudios recientes indican que este anómalo incremento en los niveles de esta hormona resultan de la acción de MEPE, que inhibe la mineralización y la actividad de PHEX y conduce a esta mayor producción.

La osteomalacia oncogénica se produce debido a factores humorales (fosfatonina) que secreta el tumor, que inhiben tanto la reabsorción tubular de fosfatos como otras funciones del túbulo proximal renal, como la síntesis de calcitriol. Las neoplasias que causan este síndrome son en su mayoría benignas (fibroma, condroblastoma, osteosarcoma), exceptuando algunas como cáncer de mama y próstata [20]. Si estas condiciones se dan antes del cierre de la placa de crecimiento, entonces también se da raquitismo. Por ello, bastaría con el tratamiento de la enfermedad subyacente para poder resolver esta osteomalacia secundaria. Las manifestaciones del raquitismo y la osteomalacia son evidentes cuando la concentración de $25(\text{OH})$ vitamina D es muy baja, cercanas a 15 nmol/L (6 ng/mL) [21].

Esta enfermedad se resuelve mediante la extracción del tumor, procedimiento que no siempre es posible. La alternativa terapéutica es la suplementación con fosfato y vitamina D activa como calcitriol y alfacalcitriol. El problema es que el fosfato es rápidamente absorbido y eliminado, por lo que se necesitan múltiples dosis a lo largo del día (generalmente 3 ó 4), lo que suele desembocar en trastornos gastrointestinales como diarrea. La razón de la administración de vitamina D activa es la prevención o tratamiento de el hiperparatiroidismo secundario. A medida que progresa la curación del hueso, los suplementos de calcio y/o vitamina D generalmente disminuyen. Una consecuencia del tratamiento con vitamina D activa es el desarrollo de hipercalcemia y riesgo de nefrocalcinosis o nefrolitiasis. Otra alternativa terapéutica es el uso de Cinacalcet, agonista del receptor de calcio que actúa disminuyendo los niveles de PTH en sangre gracias a la disminución del calcio. Este tratamiento presenta una reacción adversa a considerar, y es la aparición de hipocalcemia, por lo que sea cual sea la alternativa terapéutica que se elija para la osteomalacia oncogénica, es siempre necesaria una vigilancia periódica de los niveles séricos de minerales.

Una terapia prometedora, actualmente en ensayos clínicos, es el uso de **anticuerpos monoclonales** que interfieren en la interacción FGF23-FGFR1, que además ha logrado reducir significativamente la debilidad muscular asociada a esta enfermedad [22].

CALCINOSIS TUMORAL

Desde su primera descripción en 1943, esta enfermedad ha sido durante mucho tiempo una entidad clínico-patológica muy discutida. Es una enfermedad rara de carácter hereditario y transmisión autosómica recesiva. Su incidencia se da prevalentemente en la raza negra y en las primeras dos décadas de la vida, donde se producen depósitos ectópicos de calcio y fósforo que se asemejan a tumores, principalmente en tejidos blandos de cadera, codos y hombros. El perfil bioquímico se presenta con hiperfosfatemia y calcitriol elevado [23].



Ilustración 1.- Radiografía de depósitos ectópicos en manos

Esta calcinosis se da por una mutación que resulta en una inactivación de FGF23, o en el factor que le glucosila. Debemos fijarnos en el gen GALNT3, que codifica GalNAc-T3, que previene la degradación de la hormona fosfatúrica, por lo que las mutaciones en este gen serán las responsables de la aparición de calcinosis tumoral [24]. GALNT3 O-glucosila a FGF23 antes de que sea secretado a circulación, existiendo 3 mecanismos diferentes para la aparición de esta patología: en el primero, no se produce glucosilación de FGF23 por lo que hay mucho FGF23 no glucosilado circulante y niveles disminuidos de FGF23 activo. En el tipo 2 encontramos una mutación homocigota en FGF23 que causa altos niveles del mismo en plasma pero no es funcional. Y finalmente, en el tipo 3, se da una mutación homocigota del gen que codifica α -Klotho, cuya función es (junto con FGF23) activar al receptor FGFR1c (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1c), el cual disminuye la expresión de los cotransportadores de sodio-fósforo tipo IIa y IIc, inhibiendo así la reabsorción de fósforo [25].

El tratamiento de esta enfermedad es la restricción de fósforo de la dieta. Los medicamentos de elección para restablecer el equilibrio calcio-fósforo son: Sevelamer (que acompleja el

fosfato), hidróxido de aluminio [25] y acetalozamida (inhibidor de la anhidrasa carbónica, con efecto diurético).

Tratamiento	Mecanismo	Fosfato urinario	Fosfato sérico	Calcio sérico	Vitamina D sérica
Restricción de fosfato en la dieta	Disminución de la carga de fosfato	↓	↓	↓	↑ ó =
Aglutinantes de fosfato	Disminución de la carga de fosfato	↓	↓	↓	↑ ó =
Acetalozamida	Aumento de la excreción de fosfato	↑	↑	↓	=
Calcitonina	Aumento de la excreción de fosfato	↑	↑	↓	↑

Tabla 3.- Estrategias actuales para el tratamiento de la calcinosis tumoral

También se puede recurrir a la extirpación quirúrgica de estas masas, sin embargo, existe una alta tasa de recurrencias y complicaciones en estas intervenciones ya que muchas veces se trata de extirpaciones quirúrgicas extensas y con necesidad de reconstrucción. Otras complicaciones asociadas a la cirugía son las infecciones, ulceraciones y deterioro funcional.

El tratamiento ideal para esta enfermedad sería resolver la deficiencia de FGF23 mediante la administración directa de este factor o bien de un agonista. Se ha demostrado en modelos animales que la **administración de FGF23** aumenta la excreción de fosfato renal y reduce el fosfato sérico. No se contempla la administración de α -Klotho, ya que aunque se sabe que disminuye la reabsorción renal de fosfato, la PTH también estimula la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y aumenta la concentraciones séricas de calcio, efectos que pueden resultar perjudiciales.

CONCLUSIONES

FGF23 es el factor causante de enfermedad en diversas afecciones hipofosfatémicas. Los tratamientos clásicos se han enfocado en corregir los niveles séricos de minerales, lo que muchas veces desemboca en efectos secundarios tan graves como la aparición de una nueva enfermedad. Las nuevas terapias están enfocadas a demostrar si la **inhibición de FGFR** (su receptor) suprime la señalización de FGF23 renal causante de raquitismo. Se busca también la corrección de estas patologías mediante la administración de **anticuerpos anti-FGF23**, terapias que resultaron obtener mejoras más significativas y menos efectos secundarios y enfermedades derivadas.

La administración de **anticuerpos monoclonales** que obstaculicen en la interacción FGF23-FGFR1 sería el tratamiento elegido para la osteomalacia oncogénica, evitando así las complicaciones renales que supone el actual tratamiento de esta enfermedad con suplementos de vitamina D.

Por otro lado, la calcinosis tumoral podría abordarse mediante la **administración directa de FGF23**, por lo que cabría la posibilidad de evitar las conocidas intervenciones quirúrgicas complicadas de esta enfermedad.

Por todo ello, podríamos afirmar que estamos ante un avance terapéutico que potencialmente ofrece muchas más ventajas para los trastornos de la homeostasis del fósforo que sus tratamientos predecesores, siendo por ello una importante fuente de investigación en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Gracia, ML. Metabolismo fosfocálcico. Osteoporosis. Dieta controlada en calcio. Madrid, ES: Ediciones Díaz de Santos, 2012. ProQuest ebrary. P. 339.
- [2] Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders. Bone Res. 2013;1(2):120-132. doi:10.4248/BR201302002.
- [3] Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders. Bone Res. 2013;1(2):120-132. doi:10.4248/BR201302002.

- [4] Katzung G, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica, 11ª ed. México DF. McGraw-Hill Interamericana; 2010.
- [5] Dorantes A, Martínez C, Aguirre A. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez 5ª ed. México, D.F., MÉXICO: Editorial El Manual Moderno, 2016. 193.
- [6] Galindo A, De La Fuente A, González R, Rodríguez A, Casas S. Calcinosis tumoral hiperfosfatémica en pediatría: reporte de un caso. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2014 Jun; 71(3): 167-173.
- [7] Katzung G, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica, 11ª ed. México DF. McGraw-Hill Interamericana; 2010.
- [8] Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. Endocrine-related cancer. 2011;18(3):R53-R77. doi:10.1530/ERC-11-0006.
- [9] Weisberg P, Scanlon K, Li R, Cogswell M. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. Am J Clin Nutr. 2004;80:1697S–705S.
- [10] Mendoza V, Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. ProQuest ebrary. Web. P. 394-395.
- [11] Mendoza V, Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. ProQuest ebrary. Web. P. 325-326.
- [12] Ruiz C, Uranga V, Dulijh R, Gildardo. Genética clínica. El Manual Moderno. Enero 2012. P. 200.
- [13] Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(6):421-431.

- [14] Wöhrle S, Henninger C, Bonny O, Thuery A, Beluch N, Hynes NE, Guagnano V, Sellers WR, Hofmann F, Kneissel M, Graus Porta D. Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. *J. Bone Miner Res.* 2013; 28 (4): 899-911.
- [15] Aono, Y, Yamazaki, Y, Yasutake, J, Kawata, T, Hasegawa, H, Urakawa, I, Fujita, T, Wada, M, Yamashita, T, Fukumoto S, and Shimada, T, Therapeutic Effects of Anti-FGF23 Antibodies in Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2013; 24 (11): 1879-1888. doi:10.1359/jbmr.090509.
- [16] Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, Häusler G, Strom TM. Loss-of-Function ENPP1 Mutations Cause Both Generalized Arterial Calcification of Infancy and Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets. *Am J. Hum. Genet.* 2010;86(2):267-272. doi:10.1016/j.ajhg.2010.01.006.
- [17] Mendoza V, Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. ProQuest ebrary. Web. P. 310.
- [18] Mendoza V, Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. ProQuest ebrary. Web. P. 52.
- [19] Mendoza V, Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. ProQuest ebrary. Web. P. 190.
- [20] Mendoza V, Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. ProQuest ebrary. Web. P. 313.
- [21] Dorantes A., Martínez C., Aguirre A. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez (5a. ed.). México, D.F.: Editorial El Manual Moderno, 2016.
- [22] Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, and Fukumoto S. Anti-FGF-23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of *Hyp* mice. *J Bone Miner Res.* 2011. 26: 803–810. doi:10.1002/jbmr.275.

[23] Mendoza Zubieta V, and Reza Albarrán A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006. P. 400.

[24] Chikawa S, Baujat G, Seyahi A, Garoufali A, Imel E, Padgett L, Austin A, Sorenson A, Pejin Z, Topouchian V, Quartier P, Cormier-Daire V, Dechaux M, Malandrinos F, Singhellakis P, Le Merrer M, and Econs M, Clinical variability of familial tumoral calcinosis caused by novel GALNT3 mutations. Am. J. Med. Genet. 2010, 152A: 896–903. doi:10.1002/ajmg.a.33337.

[25] Farrow EG, Imel EA, White KE. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis (FGF23, GALNT3 and a-Klotho). Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25:735-47.